

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 225**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/19** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/51** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2010 E 10817696 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2477608**

54 Título: **Forma de dosificación oral sólida que contiene nanopartículas y proceso para su formulación utilizando gelatina de pescado**

30 Prioridad:

**16.09.2009 US 560813**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**21.01.2015**

73 Titular/es:

**R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC (100.0%)  
C/o CSC Services of Nevada, Inc. 502 East John  
Street  
Carson City NV 89706, US**

72 Inventor/es:

**BAHL, DEEPAK;  
CROWLEY, KIERAN JAMES y  
YU, DANNY**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 527 225 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación oral sólida que contiene nanopartículas y proceso para su formulación utilizando gelatina de pescado.

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida que contiene nanopartículas. Esta invención también se refiere a un proceso para la formulación de la forma de dosificación oral sólida utilizando gelatina de pescado.

Descripción del estado del arte

- 10 El suministro de fármacos orales típicamente requiere de productos farmacéuticos que liberen moléculas del fármaco para formar una solución en el tracto gastrointestinal, de modo que el fármaco pueda ser absorbido a través de la pared del intestino y entre a la circulación sistémica. Por razones de eficacia y seguridad del producto, la liberación de la molécula del fármaco se debe llevar a cabo de una forma controlada, con un perfil de liberación que satisfaga los requerimientos terapéuticos del producto. La mayoría de los productos orales tienen como objetivo una liberación rápida y completa del fármaco en el tracto gastrointestinal con el fin de generar un inicio rápido de acción  
15 junto con el suministro más eficiente de la molécula del fármaco al objetivo biológico.

- Los expertos en los campos del descubrimiento de fármacos y el desarrollo de los fármacos han observado que las nuevas moléculas de los fármacos bajo desarrollo en años recientes poseen cada vez una menor solubilidad en agua. Se han documentado estimados de más del 40 % de nuevas moléculas de fármacos que exhiben una escasa solubilidad en agua. Véase Water Insoluble Drug Formulation, Rong Liu ed., CRC Press, 2da ed., p. 1 (2008). El predominio de moléculas del fármaco escasamente solubles en el agua crea un desafío significativo para el desarrollo de productos farmacéuticos orales viables. La razón de este problema es que la escasa solubilidad en agua puede limitar la velocidad y el grado al cual las moléculas del fármaco pueden entrar en solución o disolverse en el tracto gastrointestinal. El desafío técnico de la formulación de fármacos escasamente solubles en agua puede limitar realmente que algunos fármacos lleguen al mercado, negando por lo tanto la posibilidad de nuevos productos a los pacientes.  
20  
25

- Un método probado para mejorar las propiedades de disolución de las moléculas de fármacos escasamente solubles en agua es reducir el tamaño de partícula del fármaco sólido, ya que una mayor área superficial de las partículas de fármaco disueltas se correlacionan con mayores velocidades de disolución. La reducción del tamaño de partícula hasta el intervalo de nanopartículas o por debajo de las micras produce incrementos dramáticos en el área superficial y por consiguiente una mayor oportunidad para mejorar la velocidad de disolución a través de este mecanismo. Por lo tanto, el suministro de nanopartículas de fármacos puede permitir una disolución más rápida, una mejor biodisponibilidad y por lo tanto una mayor eficacia clínica.  
30

- Las ventajas de utilizar nanopartículas para el suministro de fármacos orales, especialmente para la dosificación de moléculas de fármacos escasamente solubles, son bien conocidas y han sido documentadas durante más de 20 años. A pesar de esto, los presentes inventores creen que existen solo aproximadamente cuatro formulaciones farmacéuticas de dosificación oral sólida comerciales en los Estados Unidos que se alega que contienen nanopartículas, lo cual sugiere que existen desafíos técnicos asociados con el desarrollo de productos estables en forma de nanopartículas. Las formulaciones comerciales conocidas de dosificación oral sólida, son Rapamune® (Wyeth Pharmaceuticals Inc., Filadelfia, PA), Emend® (Merck & Co., Whitehouse Station, NJ), TriCor® (Abbott Laboratories, North Chicago, IL), y Triglide™ (Sciele Pharma Inc., Atlanta, GA).  
35  
40

- El problema principal con el desarrollo de sistemas de suministro de los fármacos en forma de nanopartículas sólidas es la tendencia de las nanopartículas a agregarse nuevamente ya sea rápidamente durante el procesamiento o durante un almacenamiento prolongado, lo cual conduce a un aumento en el tamaño de partícula y por consiguiente a una menor eficacia. El problema de la agregación se supera típicamente utilizando excipientes estabilizadores categorizados como estabilizadores estéricos (por ejemplo, polímeros sintéticos) y/o estabilizadores electroestáticos (por ejemplo, agentes tensoactivos). Los productos comerciales mencionados anteriormente utilizan todos la tecnología de molienda en húmedo para crear nanosuspensiones, seguida por el secado por atomización de la nanosuspensión sobre una fase del substrato sólido de un tamaño y dimensiones adecuadas para el procesamiento en una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, una tableta o capsula). El secado por atomización es un término general que puede incluir procesos reconocidos tales como el recubrimiento por atomización o la granulación por atomización, mediante los cuales se esparce una nanosuspensión sobre un substrato sólido bajo condiciones que provocan una rápida volatilización y remoción del componente líquido para dejar la fase sólida seca recubierta sobre el substrato sólido.  
45  
50

5 El secado por congelación es un proceso alternativo para el secado por atomización que puede convertir una nanosuspensión en estado sólido, aunque no se sabe que esta tecnología haya sido utilizada en productos convencionales de nanopartículas. El problema de agregación es mayor para un sistema que experimente secado por congelación debido a las intensas fuerzas físicas experimentadas durante las etapas de congelamiento y secado por congelación del proceso de secado por congelación. Las soluciones convencionales para manejar el problema de la agregación típicamente involucran procedimientos de fabricación complejos, que requieren el aislamiento de un material intermedio seco compuesto de nanopartículas, y/o el ajuste de la composición del excipiente después de molido pero antes del procesamiento de la forma de dosificación unitaria.

10 La patente de los Estados Unidos No. 5.932.245 describe la preparación de nanosoles coloidales utilizando un método de precipitación con gelatina o sus derivados que actúan como estabilizadores de las nanopartículas. El proceso involucra la estabilización de una solución dispersada coloidalmente de la sustancia activa ajustando parcial o totalmente el punto isotónico (equivalente a una carga neutra) entre la gelatina y las partículas de la sustancia activa cargadas en la superficie. Sin embargo, no existe una descripción o sugerencia respecto al uso de gelatina de pescado como un estabilizador de nanopartículas, durante la nanomolienda y/o como un estabilizador de nanopartículas durante el secado por congelación.

15 Las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.145.684 y 5.510.118 describen procesos de molienda en húmedo para generar nanopartículas de fármacos de baja solubilidad que utilizan modificadores de superficie no entrelazados para mantener el tamaño de partícula en el intervalo por debajo de las micras. Los modificadores de superficie preferidos incluyen agentes tensoactivos aniónicos y no iónicos, pero ambas descripciones indican que los modificadores de superficie pueden ser seleccionados de una lista extensa de excipientes farmacéuticos que incluyen la gelatina. Sin embargo, no existe descripción o sugerencia sobre el uso de la gelatina de pescado como estabilizador de las nanopartículas durante la nanomolienda y/o como un estabilizador de las nanopartículas durante el secado por congelación.

20 La publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2005/0031691 divulgan composiciones que contienen un agente activo de menos de aproximadamente 2000 nm, al menos un estabilizador de superficie, y un agente formador de gel, en donde la gelatina actúa como un auxiliar para retención del agua para facilitar la gelificación en la forma de dosificación. Este sistema se reivindica que proporciona composiciones que pueden ser moldeadas en una variedad de formas de dosificación. No existe, sin embargo, descripción o sugerencia acerca del uso de la gelatina de pescado como estabilizador de las nanopartículas durante la nanomolienda y/o como estabilizador de las nanopartículas durante el la secado por congelación.

25 El uso del secado por congelación para convertir una nanosuspensión líquida en un producto sólido con propiedades de dispersión favorables (descrita en forma indistinta como una dispersión rápida, disolución rápida, desintegración rápida, que se desintegra rápidamente) se describe en el documento WO99/38496, en la patente de los Estados Unidos No. 5.302.401, el documento WO 2004/043440 y la patente de los Estados Unidos No. 6.316.029. Todas las descripciones indican que la gelatina puede ser incluida en la forma de dosificación. Sin embargo, no existe descripción o sugerencia acerca de los beneficios específicos asociados con una fuente de gelatina, tal como la gelatina extraída a partir del pescado.

30 El documento WO99/38496 describe la gelatina entre una larga lista de potenciales agentes formadores de una matriz para disolución rápida; sin embargo, no existe descripción o sugerencia del uso de la gelatina de pescado durante la formación de la nanosuspensión o como estabilizador de las nanopartículas durante la fabricación de la matriz de disolución rápida.

35 La patente de los Estados Unidos No. 5.302.401 describe el uso de la gelatina como un estabilizador modificador de la superficie de las nanopartículas. Sin embargo, se describe un crioprotector (definido en la patente de los Estados Unidos No. 5.302.401 como un agente que protege contra la aglomeración de las nanopartículas provocada por liofilización) como un componente separado, que es preferentemente un carbohidrato. Además, se añade una molécula crioprotectora a la nanosuspensión preformada, sugiriendo que las modificaciones de la fórmula entre la nanomolienda y el secado por congelación son críticas para la formación exitosa de las nanopartículas secadas por congelación.

40 El documento WO 2004/043440 también describe el uso de una o más moléculas estabilizadoras de superficie, tales como la gelatina, en combinación con el pululano (un carbohidrato polimérico) para formar tabletas que se desintegran rápidamente que contienen nanopartículas mediante el uso de un proceso de la liofilización. Se añade el pululano a la nanosuspensión previamente preparada antes del secado por congelación, sin la descripción de la adición de pululano previo a la formación de la nanosuspensión ya sea como un estabilizador de superficie o para cualquier otra función. Sin embargo, no existe descripción o sugerencia del uso de gelatina de pescado como un estabilizador de las nanopartículas durante la nanomolienda y/o como un estabilizador de las nanopartículas durante el secado por congelación.

La patente de los Estados Unidos No. 6.316.029 describe el uso de al menos un estabilizador de superficie (con la gelatina identificada como un ejemplo) en combinación con un excipiente soluble en agua o dispersable en agua (con la gelatina identificada como ejemplo) procesado para formar una forma de dosificación que se desintegra rápidamente que contiene nanopartículas. Sin embargo, no describe o sugiere el uso de la gelatina de pescado como estabilizador de las nanopartículas durante la nanomolienda y/o como un estabilizador de las nanopartículas durante el secado por congelación. Además, no se describe la necesidad de un agente de estabilización para asegurar que se retenga el tamaño de las nanopartículas durante el secado por congelación.

La patente de los Estados Unidos No. 6.709.669 describe la preparación de las formas de dosificación de dispersión rápida utilizando el secado por congelación que contiene el ingrediente farmacéutico activo y la gelatina de pescado como portador. Las ventajas de utilizar la gelatina de pescado de esta forma son identificadas como de desintegración varias veces más rápida, mejor sabor y gusto en la boca, y procesos de fabricación más cortos. Sin embargo, no se describe o sugiere una forma de dosificación sólida que contenga nanopartículas o las ventajas de utilizar gelatina de pescado en la reducción del tamaño de partícula para la formación de nanopartículas o para el secado por congelación de los sistemas de nanopartículas. Además, no existe descripción o sugerencia de ninguna clase de las propiedades de estabilización de la gelatina de pescado, incluyendo la estabilización de las nanopartículas.

Los presentes inventores no conoce nada en el estado del arte que enseñe o sugiera la formación de una forma de dosificación oral sólida compuesta por nanopartículas que utilice la gelatina de pescado tanto como un estabilizador de las nanopartículas durante la nanomolienda, como un estabilizador de las nanopartículas durante el secado por congelación. Tampoco existe una descripción o sugerencia conocida de un proceso para fabricar formas de dosificación oral sólida en forma de nanopartículas sin la necesidad de un ajuste significativo de la composición cuantitativa y cualitativa del excipiente entre las etapas de nanomolienda y de secado por congelación. Por ejemplo, la información en el dominio público acerca del proceso de fabricación de Rapamune® describe que el ingrediente farmacéuticamente activo sirolimus se reduce por la molienda en húmedo hasta dimensiones de nanómetros en presencia de un estabilizador.

La patente de Estados Unidos No. 5.968.251 describe un método para producir preparaciones de carotenoides en la forma de polvos dispersables en agua fría. El método consta de tres etapas, a) preparación de una solución dispersada a nivel molecular de un carotenoide, con o sin un emulsionante y/o un aceite comestible, en un disolvente orgánico volátil miscible en agua, a temperatura elevada y añadiendo una solución acuosa de un coloide protector, con lo cual se transfiere el componente del disolvente hidrófilo a la fase acuosa, y la fase hidrófoba del carotenoide da como resultado una fase nanodispersa, b) calentamiento del hidrosol resultante desde 40 °C hasta 90 °C, con o sin enfriamiento previo del hidrosol desde 0 °C hasta 30 °C, y c) Remover el disolvente y el agua del hidrosol calentado, y convertirlo en un polvo seco dispersable en agua.

El documento WO 2000/061141 describe un método para mejorar la administración de agentes terapéuticos, tales como macromoléculas y fármacos, en el interior de los tejidos, tales como tejidos sólidos o tumores. El método utiliza inicialmente un agente inductor de apoptosis, tal como paclitaxel, en dosis que crean canales dentro de los tejidos, y mejora la penetración de los agentes terapéuticos al interior del tejido.

Dai et al. ("Nanosizing of a drug/carrageenan complex to increase solubility and dissolution rate", Int. J. Pharm., vol. 342, páginas 201-207, 2007) describe un enfoque para reducir hasta tamaño nano un complejo polimérico/ fármaco para incrementar tanto la solubilidad como la velocidad de disolución de compuestos poco solubles en agua. Se formó primero un complejo de un polímero hidrofílico, lambda-carragenina, con un compuesto modelo poco soluble en agua para aumentar la solubilidad acuosa del compuesto. Se redujo adicionalmente el tamaño hasta nivel nano del complejo formado por el compuesto/carragenina mediante molienda en húmedo para mejorar la velocidad de disolución. Mediante la formación de un complejo con carragenina, el compuesto se torna amorfo en el complejo. Usando carragenina adicional como estabilizador para formar un compuesto de tamaño nano, se obtuvo una nanosuspensión de un complejo formado por el compuesto/carragenina con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 0,3 micras.

Karim et al., "Fish gelatin: properties, challenges, and prospects as an alternative to mammalian gelatins", Food hydrocolloids, vol. 23, páginas 563-576, 2009, describe las propiedades y usos de la gelatina de pescado. El artículo discute adicionalmente las características únicas, ventajas, limitaciones y desafíos involucrados en la producción y utilización de la gelatina de pescado.

Kesisoglou et al., "Nanosizing - oral formulation development and biopharmaceutical evaluation," Adv. Drug Deliv. Rev., vol. 59, páginas 631-44, 2007, describe la reducción del tamaño de las partículas del ingrediente farmacéutico activo (API) hasta un tamaño final de partícula de 100 - 200 nm (reducción hasta tamaño nano), que aumenta la velocidad de disolución del API y provee una biodisponibilidad sustancialmente mayor para fármacos poco solubles. El artículo discute además los principios detrás del proceso de reducción hasta tamaño nano, la producción y caracterización de formulaciones nano.

El documento WO 2000/033820 describe métodos para elaborar preparaciones de nanopartículas de sustancias farmacéutica y cosméticamente activas con una estructura de núcleo-cubierta. La sustancia farmacéutica y cosméticamente activa está presente en una forma amorfa a través de rayos X, junto con una matriz polimérica y la cubierta consiste de una matriz de revestimiento para estabilización. Luego, se añade la nanodispersión a una suspensión de recubrimiento de azúcar para que recubra los núcleos de tabletas inertes previamente recubiertos con goma laca. Otro ejemplo es el proceso de fabricación de Emend®, para cuya suspensión en agua, se muelen en el medio el ingrediente aprepitante farmacéuticamente activo, e hidroxipropilcelulosa (estabilizador estérico) y lauril sulfato de sodio (estabilizador iónico) para formar una dispersión coloidal. Para convertir en una forma de dosificación sólida, se añade sacarosa a la dispersión seguido por el rociado de la dispersión sobre perlas de celulosa microcristalinas. Ambos procesos implican claramente cambios sustanciales tanto cualitativos (es decir, el número de excipientes) como cuantitativos (es decir, la relación de los excipientes) entre la etapa de formación de una nanodispersión y la etapa de formación de una forma de dosificación sólida que contiene nanopartículas. Véanse los documentos de discusión científica específicos del producto disponibles a través del sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.emea.europa.eu/>. Como puede observarse, las composiciones y procesos comerciales actuales para los productos formados por nanopartículas son complejos. Además, aquellos capacitados en la técnica reconocerán que estas composiciones o procesos no son apropiados para todos los ingredientes farmacéuticamente activos.

Actualmente, existe la necesidad de una forma de dosificación oral sólida alternativa que contenga nanopartículas que sean producidas por un proceso que no involucre procedimientos de fabricación complejos.

## 20 Resumen de la Invención

La presente invención está dirigida a un método de preparación de una forma de dosificación oral sólida que contiene nanopartículas, comprendiendo el proceso las etapas de: (a) reducir el tamaño de partícula de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo disperso en una solución que contiene gelatina de pescado para formar una nanosuspensión; y (b) secar por congelación la nanosuspensión de la etapa (a) para formar la forma de dosificación oral sólida.

La presente invención también está dirigida a una forma de dosificación oral sólida que contiene nanopartículas elaboradas mediante un proceso que comprende las etapas de: (a) reducir el tamaño de partícula de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo disperso en una solución que contiene gelatina de pescado para formar una nanosuspensión; y (b) secar por congelación la nanosuspensión de la etapa (a) para formar la forma de dosificación oral sólida.

La presente invención también está dirigida a una forma de dosificación oral sólida secada por congelación que comprende al menos un ingrediente activo en forma de nanopartículas y gelatina de pescado.

## Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida que contiene gelatina de pescado y un ingrediente farmacéuticamente activo en forma de nanopartículas. La presente invención se refiere además a un método robusto y eficiente, para elaborar dicha forma sin la necesidad del ajuste de la composición del excipiente durante las etapas del proceso. En otras palabras, se puede usar el mismo excipiente - la gelatina de pescado - para facilitar las etapas de reducción del tamaño de partícula y secado por congelación.

La primera realización de la presente invención está dirigida a un método para preparar una forma de dosificación oral sólida que contiene nanopartículas, comprendiendo el proceso las etapas de: (a) reducir el tamaño de partícula de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo disperso en una solución que contiene gelatina de pescado para formar una nanosuspensión; y (b) secar por congelación la nanosuspensión de la etapa (a) para formar la forma de dosificación oral sólida.

Cuando se utilice aquí, "nanopartículas" o "material nanoparticulado" se refiere a partículas que poseen una distribución de tamaño de partícula principalmente en la región de tamaño inferior a las micras, como se demuestra por medio de un valor de tamaño promedio y/o medio de partícula, aproximadamente menor a 1 micra; mas preferiblemente, "nanopartículas" o "material nanoparticulado" se refiere a partículas que tienen el d50 preferido (descrito más adelante) para los propósitos de la presente invención. Como se utiliza aquí, "forma de dosificación sólida" se refiere a un producto farmacéutico de dosis unitaria que exhibe principalmente propiedades físicas de estado sólido (es decir, densa, no fluida, no gaseosa) cuando se almacena, manipula y administra a los pacientes. Como se utiliza aquí, "oral" se refiere a la administración a, o a través de la boca.

En la primera etapa del método de la invención, se dispersa al menos un ingrediente farmacéuticamente activo en una solución que contiene gelatina de pescado y procesa para formar una nanosuspensión. El proceso utilizado para reducir el tamaño de partícula puede ser cualquier proceso de reducción de tamaño de alta energía incluyendo, pero

sin limitarse a, molienda en húmedo u homogeneización. Un proceso de molienda en húmedo utiliza típicamente un medio de molienda tal como un molino Dyno® (Glen Mills Inc., Clifton, NJ) que hace circular la suspensión a través de una cámara que contiene perlas elaboradas a partir de materiales extremadamente duros, durables y esencialmente inertes (por ejemplo, circonio). El movimiento y las colisiones de alta energía del medio de molienda con el ingrediente farmacéuticamente activo suspendido conducen a reducciones significativas en el tamaño de partícula del ingrediente farmacéuticamente activo. Un proceso de homogeneización utiliza la energía combinada de presión alta, alto corte y elevado esfuerzo para reducir el tamaño de partícula de la fase suspendida, como la que se obtiene utilizando un homogeneizador de laboratorio a alta presión tal como el de Niro Soavi (Bedford, NH) o el M-110Y Microfluidizer® fabricado por Microfluidics International Corp. (Newton, MA). Como se utiliza aquí, "nanosuspensión" se refiere a nanopartículas dispersas y uniformemente suspendidas en una solución.

La solución en la cual el ingrediente farmacéuticamente activo se dispersa (y por último, después de la reducción de tamaño, en la cual se suspenden las nanopartículas), se puede formar por cualquier medio conocido. Más típicamente, se añade la gelatina de pescado a un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen, sin limitación, agua, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, alcohol t-butílico), glicerina, polietilén glicol, aceites lipídicos (por ejemplo, aceite de oliva, aceite de cacahuete, o cualquier mezcla de lípidos con mono, di, y/o triglicéridos como componente primario), y combinaciones de los mismos. El agua es el disolvente preferido ya que los ingredientes farmacéuticamente activos más susceptibles para la formulación como nanopartículas son típicamente poco solubles en el agua.

También se pueden añadir otros excipientes farmacéuticos al disolvente que contiene la gelatina de pescado. Un ejemplo es la inclusión de un ingrediente o ingredientes que modifican o regulan el pH para mantener las condiciones óptimas para la suspensión del ingrediente farmacéuticamente activo. Se pueden incluir también otros excipientes farmacéuticos en la solución antes de la adición del ingrediente farmacéuticamente activo con el fin de afectar un atributo del producto diferente de la formación y la estabilización de las nanopartículas durante el proceso descrito aquí. Los ejemplos de tales excipientes farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, agentes de relleno (por ejemplo, lactosa monohidratada, lactosa anhidra, sacarosa, trehalosa, fructosa, glucosa, maltosa, manitol, isomalt, glicina, maltodextrina, celulosa microcristalina), mejoradores de la estabilidad química (por ejemplo, antioxidantes, agentes quelantes, resinas de intercambio iónico,  $\alpha$ ,  $\beta$ , o  $\gamma$ -ciclodextrinas o  $\alpha$ ,  $\beta$ , o  $\gamma$ -ciclodextrinas anulares sustituidas), desintegrantes (por ejemplo, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato de almidón sódico, almidón, almidón modificado), modificadores de la viscosidad (por ejemplo, gelatina de bovino, gelatina de porcino, alginatos, goma de carragenina, goma de gelano, goma guar, goma de xantano, pululano, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, acetato ftalato de celulosa), edulcorantes (por ejemplo, aspartame, acesulfame potásico, sucralosa, sorbitol, xilitol, Magnasweet, taumatina), agentes saborizantes de origen natural o artificial, agentes colorantes, y combinaciones de los mismos. Se pueden añadir adicionalmente uno o más agentes modificadores o reguladores del pH, que pueden incluir, pero sin limitarse a, un ácido inorgánico (por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio), un ácido orgánico (por ejemplo, el ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, ácido succínico, ácido bórico, ácido edético, ácido glucurónico, ácido glutárico, ácido málico, ácido fórmico, ácido glucónico, ácido ascórbico o ácidos grasos), y/o una base orgánica (por ejemplo, etanolamina, trietanolamina), todos los cuales pueden ser usados ya sea con o sin un contraión correspondiente (es decir, una sal de ácido inorgánico, una sal de ácido orgánico o la sal de una base orgánica). Una persona con experiencia ordinaria en el arte puede determinar fácilmente una cantidad apropiada de otros excipientes farmacéuticos si están presentes en la solución/nanosuspensión de la etapa (a).

La gelatina de pescado adecuada para uso en la presente invención es cualquier gelatina no hidrolizada extraída de pescado que no se gelifica cuando se prepara como una solución diluida - en otras palabras, cualquier gelatina de pescado generalmente considerada por una persona con experiencia ordinaria en el arte como no gelificante y no hidrolizada. En el contexto de la descripción de la gelatina, diluida se refiere preferentemente a una concentración de gelatina de aproximadamente 10% o menos en agua. La gelatina de pescado utilizada en la presente invención puede comprender un solo grado o mezclas de múltiples grados de gelatina de pescado, todas las cuales son no gelificantes y no hidrolizadas. "Múltiple" como se utiliza aquí, se refiere a más de uno, es decir, dos, tres, cuatro, cinco, etc. Se puede obtener la gelatina de pescado de proveedores comerciales tales como Norland Products Inc. (Cranbury, NJ) que distribuye dos grados de gelatina de pescado: gelatina de pescado seca (GPS) y gelatina de pescado de peso molecular estándar (PME). La cantidad de gelatina de pescado presente en la solución de la etapa (a) preferiblemente está en el intervalo desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 30%, más preferiblemente desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 20%, y lo más preferible desde aproximadamente 1,0% hasta aproximadamente 10% en peso de la solución.

Se puede utilizar cualquier ingrediente farmacéuticamente activo que exista en estado sólido a temperatura ambiente para los propósitos de la presente invención. Como se utiliza aquí, "ingrediente farmacéuticamente activo" se refiere a una entidad química que posee actividad farmacológica que muestra potencial o tiene una aplicación probada para uso como un producto farmacéutico o como un medicamento que puede ser usado en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de una enfermedad. Más convenientemente, se utilizaría la presente invención

para formular ingredientes farmacéuticamente activos con poca solubilidad en agua. El término "poca solubilidad" es entendido fácilmente por una persona con experiencia ordinaria en el arte y se define de muchas maneras. Una definición común de "poca solubilidad" es un ingrediente farmacéuticamente activo en estado sólido cuya solubilidad es aproximadamente menor a 1 mg/mL en fase acuosa. Los criterios de < 1 mg/mL se identifican con base en los datos intrínsecos de solubilidad, es decir, los datos generados en una forma estable, pura, del ingrediente farmacéuticamente activo cuya solubilidad se determina a temperatura ambiente ya sea en agua pura o en un agua que contiene solamente agentes reguladores para el control del pH a un valor entre aproximadamente 1 a 8. Los ingredientes adecuados farmacéuticamente activos incluyen, sin limitación, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, diclofenaco, nabumetona), analgésicos (por ejemplo, acetaminofén, fenacetina), inhibidores de la 5-alfa-reductasa, 5-aminosalicilatos, antagonistas del receptor de 5HT<sub>3</sub>, esteroides, broncodilatadores, antagonistas del receptor de aldosterona, agentes alquilantes, inhibidores de la alfa-glucosidasa, amebicidas, aminoglicósidos, andrógenos y esteroides anabólicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores de angiotensina II, anorexígenos, antiácidos, antihelmínticos, antiinfecciosos, agentes antiadrenérgicos, agentes antianginales, antiarrítmicos, antibióticos, anticolinérgicos anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antidiarreicos, antifúngicos, agentes antigotosos, antihistamínicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihiperuricémicos, agentes antimalaria, antimetabolitos, agentes antimigraña, agentes antiparkinson, agentes antiplaquetarios, antibacterianos, antipsoriáticos, antipsicóticos, antiirreumáticos, antisépticos y germicidas, agentes antivirales, ansiolíticos, sedantes, e hipnóticos, anticonvulsivos, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, agentes secuestrantes de ácido biliar, bisfosfonatos, broncodilatadores, agentes bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de anhidrasa carbónica, cefalosporinas, agentes quelantes, agonistas del receptor de quimiocina, agentes del receptor de quimiocina, activadores del canal de cloruro, inhibidores de absorción del colesterol, agentes reductores del colesterol (por ejemplo, fenofibrato, ácido fenofíbrico), agonistas colinérgicos, inhibidores de la colinesterasa, anticonceptivos, inhibidores de cox-2, descongestionantes, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, diuréticos, agentes dopaminérgicos, inhibidores del factor Xa, análogos del ácido gamma-aminobutírico, inhibidores de la reabsorción del ácido gamma-aminobutírico, agentes gastrointestinales, anestésicos y otros agentes moduladores del dolor, inhibidores de plaquetas de glicoproteínas, agentes para erradicación de *H. pylori*, antagonistas del receptor de histamina, hormonas, agentes inmunológicos, agentes inmunosupresores, agentes contra la impotencia, sustancias miméticas de incretina, agentes inotrópicos, cetólicos, laxantes, modificadores de leucotrieno, meglitinidas, agentes metabólicos, metilxantinas, mineralocorticoides, inhibidores de la monoamina oxidasa, inhibidores de la m-TOR quinasa, relajantes musculares, inhibidores de la neurominidasa, agentes bloqueadores neuromusculares, inhibidores de la reabsorción de la norepinefrina, inhibidores de la reabsorción de norepinefrina-dopamina, inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa diferentes de nucleósidos (NNRTI), penicilinas, antagonistas del receptor opioide periférico, vasodilatadores periféricos, agentes antiobesidad que actúan periféricamente, inhibidores de prolactina, inhibidores de proteasa, inhibidores de la bomba de protones, agentes psicoterapéuticos, inhibidores de renina, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, inhibidores de la reabsorción de serotonina-norepinefrina, moduladores neuroentéricos serotoninérgicos, estatinas, inhibidores de trombina, trombolíticos, fármacos para la tiroides, inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), inhibidores de la tirosina quinasa, vasodilatadores, antagonistas de vasopresina, vitaminas, antiepilépticos, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes antiprotozoarios, antiirreumáticos, agentes antitiroideos, neurolépticos, agentes inotrópicos cardíacos, antitusivos, citotóxicos, enzimas, agentes reguladores de lípidos, nitratos, agentes nutricionales, vacunas orales, proteínas, péptidos, fármacos recombinantes, estimulantes y combinaciones de los mismos. Una descripción de los ingredientes farmacéuticamente activos comercializados que caen dentro de esta clase de fármacos pueden encontrarse en Martindale; The Complete Drug Reference (The Pharmaceutical Press 35a. ed., 2007). También se puede encontrar una lista de ejemplos específicos de muchas de estas clases en la Patente de los Estados Unidos No. 6.709.669.

La cantidad de ingrediente farmacéuticamente activo presente en la solución de la etapa (a) preferiblemente está en el intervalo desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 50%, más preferiblemente desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 45%, y lo más preferible desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 40% en peso de la solución. La cantidad del ingrediente farmacéuticamente activo en la solución/nanosuspensión de la etapa (a) es una cantidad apropiada para proporcionar una cantidad farmacéuticamente activa del ingrediente farmacéuticamente activo en la forma de dosificación oral sólida del producto terminado. Como se utiliza aquí, "cantidad farmacéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad requerida para producir un efecto farmacológico deseado en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención. Una persona con experiencia ordinaria en el arte puede determinar fácilmente una cantidad farmacéuticamente efectiva apropiada.

Durante la etapa (a) del método de la invención, se puede reciclar la suspensión si es necesario y se continúa el proceso de reducción del tamaño de partícula hasta el tamaño deseado de nanopartícula del ingrediente activo. El tamaño de las nanopartículas dentro de la nanosuspensión se mide típicamente utilizando técnicas bien conocidas, tales como la metodología de difracción de luz láser utilizando, por ejemplo, un analizador del tamaño de partículas de Malvern Mastersizer 2000 (Malvern Instruments, Westborough, MA). Las mediciones de tamaño de partícula se describen típicamente utilizando parámetros tales como una d<sub>50</sub>, un parámetro que represente el tamaño por

encima y por debajo en el cual se encuentra el 50% del volumen de todas las partículas, también conocido como la media ponderada del volumen. Por lo tanto, d50 representa un valor medio de tamaño de partícula. De acuerdo con la invención, se muele la solución hasta logra un d50 en el intervalo preferiblemente desde aproximadamente 1 nm hasta aproximadamente 900 nm, mas preferiblemente desde aproximadamente 10 nm hasta aproximadamente 800 nm, y lo mas preferible desde aproximadamente 50 nm hasta aproximadamente 700 nm.

Una vez que se obtiene la nanosuspensión, se pueden llevar a cabo ciertas etapas opcionales ante de la etapa (b) del presente método de la invención. Por ejemplo, se puede diluir la nanosuspensión hasta un volumen deseado para propósitos tales como lograr una cantidad de dosificación particular en un producto terminado. Como otro ejemplo, se puede agregar al menos un excipiente farmacéutico adicional. Tal excipiente farmacéutico adicional agregado después de lograr la nanosuspensión puede proporcionar una funcionalidad no relacionada con la estabilización de la nanopartícula, puesto que uno de los beneficios de la presente invención es la capacidad para ir desde la etapa (a) hasta la etapa (b) sin la necesidad de agregar ningún estabilizador de adicional de nanopartículas tal como un estabilizador polimérico o iónico. En consecuencia, en ciertas realizaciones de la presente invención, no se agregan estabilizadores adicionales de nanopartículas a la nanosuspensión de la etapa (a) o durante la etapa (b). Al mismo tiempo, sin embargo, una persona con experiencia ordinaria en el arte entenderá fácilmente que muchos excipientes farmacéuticos son de doble o múltiple funcionalidad. Por lo tanto, se pueden agregar excipientes farmacéuticos, que pueden tener propiedades reconocidas de estabilización de nanopartículas, para proporcionar otras funciones. Los ejemplos de tales excipientes farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, agentes de relleno (por ejemplo, lactosa monohidratada, lactosa anhidra, sacarosa, trehalosa, fructosa, glucosa, maltosa, manitol, isomalta, glicina, maltodextrina, celulosa microcristalina), mejoradores de la estabilidad química (por ejemplo, antioxidantes, agentes quelantes, resinas de intercambio iónico,  $\alpha$ ,  $\beta$ , o  $\gamma$ - ciclodextrinas o  $\alpha$ ,  $\beta$ , o  $\gamma$ -ciclodextrinas anulares substituidas), desintegrantes (por ejemplo, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato de almidón sódico, almidón, almidón modificado), modificadores de la viscosidad (por ejemplo, gelatina de bovino, gelatina de porcino, alginatos, goma de carragenina, goma de gelano, goma de guar, goma de xantano), edulcorantes (por ejemplo, aspartame, acesulfame potásico, sacarosa, sorbitol, xilitol, Magnasweet, taumatina), agentes saborizantes de origen natural ó artificial, agentes colorantes, modificadores del pH, y combinaciones de los mismos. Una persona con experiencia ordinaria en el arte puede determinar fácilmente una cantidad apropiada de otros excipientes farmacéuticos si son agregados a la nanosuspensión de la etapa (a) previo a, o durante la etapa (b).

En la segunda etapa del presente método de la invención, la nanosuspensión de la etapa (a) se seca por congelación para formar la forma de dosificación oral sólida. En una realización preferida de la invención, la nanosuspensión de la etapa (a) se dispersa en dosis unitarias únicas antes del secado por congelación. La dispensación puede realizarse utilizando cualquier proceso manual o automático que suministre en forma precisa un volumen o una masa conocida de la suspensión, tal como una pipeta de desplazamiento positivo o una bomba de dosificación peristáltica. La nanosuspensión de la etapa (a) puede ser dosificada en cualquier receptáculo que pueda ser transferido a un secador por congelación y resistir el proceso de secado por congelación, tal como, por ejemplo, las bandejas para el material a granel con o sin cavidades, viales de dosificación unitaria o un dispositivo de dosificación preformado (por ejemplo, una jeringa). El ejemplo más común es una bandeja preformada de cavidades o moldes tipo ampollas que conferirán dimensiones y formas definidas sobre el producto terminado secado por congelación. El secado por congelación, de acuerdo con la presente invención, se logra en cualquier forma convencional utilizando técnicas bien conocidas. El secado por congelación se define como un proceso que congela secuencialmente la fase del solvente (típicamente agua) dentro del producto para formar una fase sólida (congelación), seguido por el secado de la fase congelada al vacío para causar la remoción del disolvente (típicamente agua) a través de sublimación (liofilización). El término liofilización también puede ser utilizado para describir el proceso de secado por congelación. La duración de las etapas de congelación y secado, y el requerimiento adicional de tiempos de retención o recocido ya sea antes de, o después de cada etapa del proceso, será dictada por las propiedades específicas de un producto dado y determinado fácilmente por una persona con experiencia ordinaria en el arte. Como se reconoce en este campo, las etapas de congelación y secado pueden ser realizadas utilizando un equipo separado o el mismo equipo según se requiera. Por ejemplo, la nanosuspensión dispensada puede ser congelada utilizando una unidad de congelación estática (por ejemplo, un Cryo Freezer CM2000 elaborado por Air Products and Chemicals Inc., Allentown, PA) o utilizando un túnel de congelación tal como el elaborado por Air Products and Chemicals Inc. La nanosuspensión congelada puede ser transferida a un liofilizador preenfriado, siempre y cuando se tomen las precauciones necesarias en su manipulación para mantener al producto en estado congelado cuando se transfiere el producto entre el congelador y un liofilizador preenfriado. Los ejemplos de liofilizadores adecuados para la presente invención son el FTS Lyostar II (SP Industries, Warminster, PA) o Usifroid SMH90 (Usifroid, Paris, Francia), aunque cualquier liofilizador que tenga la capacidad de autocontrolar la temperatura y la presión de la cámara con el transcurso del tiempo tal como para provocar la sublimación del hielo, será adecuado para este propósito. También es posible realizar tanto las etapas de congelación como de secado utilizando únicamente un liofilizador tal como el FTS Lyostar II o Usifroid SMH90, siempre que el equipo tenga la capacidad para congelar el producto a la velocidad requerida y hasta la temperatura requerida. Para la presente invención, es posible la opción de utilizar un congelador y liofilizador separados o un liofilizador solo. Es bien reconocido en este campo que la velocidad de formación de hielo durante la congelación impacta las propiedades físicas de los materiales secados por congelación. En general, velocidades menores de congelación producen cristales de hielo más grandes que, después del secado, dan como resultado canales o poros



abiertos más grandes en la estructura sólida secada por congelación. Aunque pueden parecer deseables canales más grandes, tal estructura a menudo carece de la robustez física de modo que pueden ser deseables velocidades de enfriamiento mayores. Por lo tanto, las condiciones de congelación deben ser cuidadosamente seleccionadas para formar un producto viable secado por congelación. En el caso de nanosuspensiones secadas por congelación, se sabe que existe un mayor riesgo de agregación de nanopartículas durante la congelación, ya que el fenómeno de congelación genera una tensión mecánica significativa y energía térmica en el ambiente local, es decir, en y alrededor de las superficies de las nanopartículas suspendidas. El reconocimiento de la sensibilidad de las nanopartículas a la congelación, así como los aspectos críticos de la congelación en la determinación de los atributos del producto terminado, es notable que un solo excipiente, la gelatina de pescado, pueda actuar tan efectivamente como un estabilizador de nanopartículas y producir matrices secadas por congelación con propiedades de humectación y desintegración favorables.

Sin querer restringirse a una teoría en particular, se cree que la gelatina de pescado actúa como un estabilizador tanto durante la etapa de molienda como durante la etapa de secado por congelación. La efectividad de la gelatina de pescado como auxiliar de desempeño durante ambas etapas fue completamente inesperada. Como se observará a partir de los ejemplos y los ejemplos comparativos más adelante, el uso de otros tipos de gelatina, por ejemplo, gelatina de bovino, en el presente proceso, no produjo una forma de dosificación oral sólida estabilizada. Como se utiliza aquí, "estabilizada" se refiere a una forma de dosificación que contiene nanopartículas que mantienen un tamaño de partícula farmacéuticamente equivalente durante el procesamiento y después de un almacenamiento prolongado. La definición de tamaño de partícula farmacéuticamente equivalente para las nanopartículas puede diferir de acuerdo con las propiedades y uso de un producto, pero la guía general es que el tamaño de partícula d50 permanece en un intervalo de  $\pm 150$  nm de un tamaño de partícula de referencia y menor de 1 micra. Una persona con experiencia ordinaria en el arte entenderá fácilmente el término "farmacéuticamente equivalente", es decir equivalente en términos de efectividad farmacéutica.

Convenientemente, el uso de gelatina de pescado también evita el problema de un sabor desagradable asociado con otros estabilizadores iónicos comúnmente utilizados, tales como, polisorbato 80 y lauril sulfato de sodio (SLS). En una realización preferida de esta invención, la forma de dosificación oral sólida que contiene nanopartículas está sustancialmente libre de estabilizadores iónicos convencionales tales como el polisorbato 80 y lauril sulfato de sodio. Como se utiliza aquí, "sustancialmente libre" se refiere a aproximadamente menos de 0,1% en peso de cualquiera de tales estabilizadores en la forma de dosificación oral sólida de la invención. El presente proceso también proporciona eficiencia comercial y un procedimiento de fabricación simplificado ya que no se requieren modificaciones significativas de la nanosuspensión en el proceso intermedio, tal como, antes de la etapa de secado por congelación. En otras palabras, no se requieren excipientes adicionales específicamente para la etapa (b), la etapa de secado por congelación.

Los inventores han encontrado que la oportunidad para dispensar una nanosuspensión en ampollas preformadas, seguido por secado por congelación de la suspensión en ampollas preformadas, provee un medio eficiente para preparar tabletas secadas por congelación que contienen nanopartículas directamente en un material de empaque farmacéuticamente aceptable. Lo más ventajosa es la oportunidad de utilizar un material de empaque protector contra la humedad para elaborar ampollas preformadas, ya que se sabe que los productos secados por congelación son sensibles a la humedad durante el almacenamiento. Alternativamente, las tabletas secadas por congelación que contienen nanopartículas pueden ser removidas de las cavidades de la bandeja usada durante la etapa (b) de este proceso y procesadas adicionalmente y empacadas para generar un producto terminado viable.

En una segunda realización de la invención, se elabora una forma de dosificación oral sólida que contiene nanopartículas mediante el proceso de la primera realización de la invención descrita anteriormente. Y una tercera realización de la invención está dirigida a una forma de dosificación oral sólida, secada por congelación, que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo en forma de nanopartículas y gelatina de pescado. Los detalles con respecto a la identificación de la gelatina de pescado, el ingrediente farmacéuticamente activo, y los excipientes adicionales opcionales son los mismos descritos anteriormente con respecto a la primera realización.

La d50 para el ingrediente farmacéuticamente activo en forma de nanopartículas de la forma de dosificación oral sólida de la presente invención está en el intervalo preferiblemente desde aproximadamente 1 nm hasta aproximadamente 900 nm, mas preferiblemente desde aproximadamente 10 nm hasta aproximadamente 800 nm, y lo mas preferible desde aproximadamente 50 nm hasta aproximadamente 700 nm. La cantidad de gelatina de pescado presente en la forma de dosificación oral sólida de la segunda o tercera realización de la invención está preferiblemente en el intervalo desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 99%, mas preferiblemente desde aproximadamente 1,0% hasta aproximadamente 75%, y lo mas preferible desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 50% en peso de la forma de dosificación oral sólida. La cantidad del ingrediente farmacéuticamente activo presente en la forma de dosificación oral sólida de la segunda o tercera realización de la invención es una cantidad farmacéuticamente efectiva como se definió anteriormente y preferiblemente está en el intervalo desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 90%, más preferiblemente desde aproximadamente

1,0% hasta aproximadamente 80% y lo más preferible desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 75% en peso de la forma de dosificación oral sólida.

Las formas de dosificación orales sólidas de la presente invención pueden exhibir una desintegración rápida. Como se utiliza aquí, "desintegración rápida" se refiere a un tiempo de desintegración medido utilizando condiciones de ensayo *in vitro* (por ejemplo, aparato de desintegración de la USP (por sus siglas en inglés) con un medio acuoso a 37°C) de preferiblemente 3 minutos o menos, y más preferiblemente de 2 minutos o menos, y lo más preferible 1 minuto o menos. La explicación para esta propiedad física es que la estructura sólida altamente porosa generada mediante secado por congelación y más específicamente liofilización mejora las propiedades de desintegración del sólido. Este atributo del producto terminado es particularmente benéfico para las formas de dosificación que contienen las nanopartículas, ya que la desintegración es un prerrequisito para la disolución y absorción de nanopartículas del ingrediente farmacéuticamente activo *in vivo*. El reconocimiento de que el objetivo primario de desarrollo de una forma de dosificación de nanopartículas es incrementar la velocidad y el grado de disolución del ingrediente farmacéuticamente activo, el comportamiento de humectación rápida y desintegración rápida permitirán además producir un producto de alto rendimiento. Será claro para aquellos expertos en el arte que los ingredientes farmacéuticamente activos poco solubles están más propensos a un comportamiento de desintegración y humectación pobre, de modo que lograr una desintegración rápida con los materiales poco solubles es un beneficio notable de la forma de dosificación secada por congelación de la presente invención. De manera importante, la desintegración rápida de estas formas de dosificación de nanopartículas y el tamaño de las nanopartículas son ambos mantenidos después de un almacenamiento prolongado durante 3 meses o más a 25°C. La equivalencia de las nanopartículas en las formas de dosificación sólidas envejecidas durante 3 meses o más muestran además que la gelatina de pescado permite la formación de una forma de dosificación físicamente robusta.

El tiempo de desintegración objetivo para un producto elaborado utilizando la presente invención puede ser manipulado para lograr propiedades de desintegración específicas que se adecuen a las necesidades farmacocinéticas así como a los requerimientos del paciente. Tal manipulación se logrará variando los parámetros de formulación y de proceso tales como la carga del fármaco, el contenido de excipiente, el tipo de excipientes además de la gelatina de pescado, y también el tamaño unitario y las dimensiones. El producto final secado por congelación que contiene las nanopartículas puede satisfacer múltiples categorías del producto definidas en la industria que incluyen, pero no se limitan a, tabletas que se desintegran en forma oral, tabletas orodispersables, tabletas de liberación inmediata, tabletas de liberación controlada, tabletas masticables, tabletas sublinguales, tabletas bucales, tabletas bioadhesivas, pastillas para chupar, grageas, polvos para reconstitución, granulado para reconstitución, o una tableta para reconstitución. Las diferentes categorías de producto están dictadas por las agencias reguladoras gubernamentales así como las expectativas del paciente, pero todos los productos posibles generados utilizando esta invención comprenderán una forma de dosificación oral sólida secada por congelación que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo en forma de nanopartículas y gelatina de pescado.

Se demostrarán a continuación las realizaciones específicas de la invención por referencia a los siguientes ejemplos. Se entenderá que estos ejemplos se divulgan a manera de ilustración de la invención y no deben ser tomados de ninguna manera como limitantes del alcance de la presente invención.

### Ejemplos 1A y 1B

Se preparó una forma de dosificación oral sólida que comprende al ingrediente activo naproxeno y excipientes de gelatina de pescado como nanoestabilizadores (gelatina de pescado grado PME de Norland Products Inc. - Ejemplo 1A; y grado DFG de Norland Products Inc. - Ejemplo 1B) y manitol como agente de relleno. Se preparó una solución acuosa de gelatina de pescado al 5% y manitol al 3%; luego se añadió naproxeno a esta solución para formar un compuesto acuoso en suspensión. Se cargó el compuesto acuoso en suspensión en un molino Dyno® con un tamaño de cámara de 600 cc que contenía medio de molienda de circonio. La concentración de naproxeno en la suspensión de la molienda fue del 15% en peso. Se llevó a cabo la molienda en una suspensión en recirculación durante 1,5 horas utilizando las condiciones de molienda predeterminadas para este equipo. Se descargó la nanosuspensión a granel resultante del molino, y se dispensaron en forma precisa dosis unitarias de 250 mg en forma precisa en cavidades de ampollas de 0,25 mL de capacidad utilizando una bomba IVEK controlada usando una unidad Digispense. Se congelaron las cavidades de las ampollas en un congelador Air Products CM2000 utilizando nitrógeno líquido como refrigerante y un tiempo de congelación de 3 minutos, luego se mantuvo en un congelador hasta la transferencia a los estantes preenfriados del secador por congelación. En un secador por congelación Lyostar II, se llevó a cabo el secado utilizando un vacío de menos de 500 mTorr. Las formas de dosificación orales sólidas preparadas contenían partículas de naproxeno con los parámetros de tamaño de partícula expuestos en la Tabla 1 a continuación. Se generaron los datos de tamaño de partícula para este ejemplo y todos los ejemplos utilizando Malvern Mastersizer 2000 calibrado el mismo día utilizando los estándares de NIST en el intervalo de tamaño inferior a micras. Se utilizó un dispersante acuoso en modo de sindicación para el análisis de toda la nanosuspensión y el ensayo de la forma de dosificación oral sólida.

Tabla 1

Información de la muestra	d50
naproxeno no molido	22 $\mu\text{m}$
Ejemplo 1A	
después de molienda durante 1,5 horas	164 nm
tableta secada por congelación fabricada utilizando gelatina de pescado	167 nm
Ejemplo 1B	
después de molienda durante 1,5 horas	205 nm
tableta secada por congelación fabricada utilizando gelatina de pescado	209 nm

5 Como se observa en la Tabla 1, dos diferentes grados de gelatina de pescado eran efectivos estabilizadores de nanopartículas tanto durante la nanomolienda como en unidades de secado por congelación de un fármaco ácido poco soluble tal como el naproxeno.

### Ejemplo 2

10 Se preparó una forma de dosificación oral sólida que comprende al ingrediente activo indometacina y excipientes de gelatina de pescado como nanoestabilizadores (grado DFG de Norland Products Inc.) y manitol como agente de relleno. Se preparó una solución acuosa de gelatina de pescado al 5 % y manitol al 3 %; luego se añadió indometacina a esta solución para formar un compuesto acuoso en suspensión. Se cargó el compuesto acuoso en suspensión en un molino Dyno® con un tamaño de cámara de 600 cc que contenía circonio como medio de molienda. La concentración de indometacina en el compuesto acuoso de molienda era del 15 % en peso. Se realizó la molienda en una suspensión en recirculación durante 1,5 horas utilizando las condiciones de molienda predeterminadas para este equipo. Se descargo la nanosuspensión a granel resultante del molino, y se dispensaron en forma precisa dosis unitarias de 250 mg en cavidades de ampollas de 0,25 mL de capacidad utilizando una bomba IVEK controlada utilizando una unidad Digispense. Se congelaron las cavidades de las ampollas en un congelador CM2000 de Air Products utilizando nitrógeno líquido como refrigerante y un tiempo de congelación de 3 minutos, luego se mantuvo en un congelador hasta su transferencia a los estantes preenfriados del secador por congelación. En un secador por congelación Lyostar II, se realizó el secado utilizando un vacío inferior a 500 mTorr. Las formas de dosificación oral sólida preparadas contenían partículas de indometacina con los parámetros de tamaño de partícula expuestos en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Información de la muestra	d50
indometacina no molida	37 $\mu\text{m}$
después de molienda durante 1,5 horas	151 nm
tableta secada por congelación fabricada utilizando gelatina de pescado	142 nm

25 Como se observa en la Tabla 2, la gelatina de pescado era un estabilizador efectivo de nanopartículas durante la nanomolienda y en las unidades secadas por congelación de un fármaco ácido poco soluble tal como la indometacina.

### Ejemplo 3

Se preparó una forma de dosificación oral sólida que comprende al ingrediente activo fenacetina y excipientes de gelatina de pescado (gelatina de pescado grado PME de Norland Products Inc.) y manitol. Se preparó una solución acuosa de gelatina de pescado al 5 % y manitol al 3 %; luego se añadió fenacetina a esta solución para formar un compuesto acuoso en suspensión. Se cargó el compuesto acuoso en suspensión en un molino Dyno® con un tamaño de cámara de 600 cc que contenía zirconio como medio de molienda. La concentración de fenacetina en el compuesto acuoso de molienda era del 15% en peso. Se realizó la molienda en una suspensión en recirculación durante 1,5 horas utilizando las condiciones de molienda predeterminadas para este equipo. Se descargó la nanosuspensión a granel resultante del molino, y se dispensaron en forma precisa dosis unitarias de 250 mg en cavidades de ampollas de 0,25 mL de capacidad utilizando una bomba IVEK controlada usando una unidad Digispense. Se congelaron las cavidades de las ampollas en un congelador CM2000 de Air Products utilizando nitrógeno líquido como refrigerante y un tiempo de congelación de 3 minutos, luego se mantuvo en un congelador hasta su transferencia a los estantes preenfriados del secador por congelación. En un secador por congelación Lyostar II, se realizó el secado utilizando un vacío inferior a 500 mTorr. Las formas de dosificación oral sólida preparadas contenían partículas de fenacetina con los parámetros de tamaño de partícula expuestos en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Información de la muestra	d50
Fenacetina no molida	83 $\mu\text{m}$
después de molienda durante 1,5 horas	315 nm
tableta secada por congelación fabricada utilizando gelatina de pescado	324 nm

Como se observa en la Tabla 3, la gelatina de pescado era un estabilizador efectivo de nanopartículas durante la molienda y también después del secado por congelación incluso para un fármaco básico tal como la fenacetina. Estos datos sugieren que la estabilización de la gelatina de pescado es viable para ingredientes farmacéuticamente activos que poseen diferentes propiedades ácido/base.

#### Ejemplo 4

Se preparó una forma de dosificación oral sólida que comprende al ingrediente activo fenofibrato y gelatina de pescado como nanoestabilizador (grado DFG de Norland Products Inc.) con excipientes farmacéuticos adicionales. Se preparó una solución acuosa de gelatina de pescado al 5%, manitol al 3%, sucralosa al 0,5 % y sabor de menta al 0,5%, luego se añadió la indometacina a esta solución para formar un compuesto acuoso en suspensión. Se cargó el compuesto acuoso en suspensión en un molino Dyno® con un tamaño de cámara de 600 cc que contenía circonio como medio de molienda. La concentración de fenofibrato en el compuesto acuoso de molienda era del 14,5% en peso. Se realizó la molienda en una suspensión en recirculación durante 2,5 horas utilizando las condiciones de molienda predeterminadas para este equipo. Se descargó la nanosuspensión a granel resultante del molino, y se dispensaron en forma precisa dosis unitarias de 250 mg en cavidades de ampollas de 0,25 mL de capacidad, utilizando una bomba IVEK controlada usando una unidad Digispense. Se congelaron las cavidades de las ampollas en un congelador CM2000 de Air Products utilizando nitrógeno líquido como refrigerante y un tiempo de congelación de 3 minutos, luego se mantuvo en un congelador hasta su transferencia a los estantes preenfriados del secador por congelación. En un secador por congelación Lyostar II, se realizó el secado utilizando un vacío inferior a 500 mTorr. Las formas de dosificación oral sólida preparadas contenían partículas de fenofibrato con los parámetros de tamaño de partícula expuestos en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Información de la muestra	d50
Fenacetina no molida	30 $\mu\text{m}$
después de molienda durante 2 horas	162 nm
tableta secada por congelación fabricada utilizando gelatina de pescado	167 nm

Como se observa en la Tabla 4, la gelatina de pescado era un estabilizador efectivo de nanopartículas durante la nanomolienda y el secado por congelación para el fenofibrato, un ingrediente farmacéuticamente activo que es poco soluble en agua como el ácido libre.

#### Ejemplo 5

5 Se preparó una forma de dosificación oral sólida que comprende al ingrediente activo naproxeno y el excipiente gelatina de pescado (grado DFG de Norland Products Inc.). Se preparó una solución acuosa de gelatina de pescado al 5%; luego se añadió naproxeno a esta solución para formar un compuesto acuoso en suspensión. Se cargó el compuesto acuoso en suspensión en un molino Dyno® con un tamaño de cámara de 600 cc que contenía medio de molienda de circonio. La concentración de naproxeno en la suspensión de la molienda fue del 15% en peso. Se llevó a cabo la molienda en una suspensión en recirculación durante 1,5 horas utilizando las condiciones de molienda predeterminadas para este equipo. Se descargó la nanosuspensión a granel resultante del molino, y se dispensaron en forma precisa dosis unitarias de 250 mg en cavidades de ampollas de 0,25 mL de capacidad utilizando una bomba IVEK controlada usando una unidad Digispense. Se congelaron las cavidades de las ampollas en un congelador Air Products CM2000 utilizando nitrógeno líquido como refrigerante y un tiempo de congelación de 3 minutos, luego se mantuvo en un congelador hasta la transferencia a los estantes preenfriados del secador por congelación. En un secador por congelación Lyostar II, se llevó a cabo el secado utilizando un vacío de menos de 500 mTorr. Las formas de dosificación orales sólidas preparadas contenían partículas de naproxeno con los parámetros de tamaño de partícula expuestos en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Información de la muestra	d50
naproxeno no molido	22 µm
después de molienda durante 1.5 horas	167 nm
tableta secada por congelación fabricada utilizando gelatina de pescado	177 nm

20

Como se observa en la Tabla 5, la propia gelatina de pescado es suficiente para estabilizar las nanopartículas durante la nanomolienda y también en una forma de dosificación oral sólida secada por congelación. El manitol tampoco es necesario para lograr la estabilización de las nanopartículas en este producto.

#### Ejemplo 6

25 Se preparó una forma de dosificación oral sólida que comprende al ingrediente activo naproxeno y excipientes gelatina de pescado como nanoestabilizador (grado DFG de Norland Products Inc.) y manitol como agente de relleno. Se preparó una solución acuosa de gelatina de pescado al 3% y manitol al 2%; luego se añadió naproxeno a esta solución para formar un compuesto acuoso en suspensión. Se cargó el compuesto acuoso en suspensión en un molino Dyno® con un tamaño de cámara de 600 cc que contenía medio de molienda de circonio. La concentración de naproxeno en la suspensión de la molienda fue del 15% en peso. Se llevó a cabo la molienda en una suspensión en recirculación durante 1,5 horas utilizando las condiciones de molienda predeterminadas para este equipo. Se descargó la nanosuspensión a granel resultante del molino, y se dispensaron en forma precisa dosis unitarias de 250 mg en cavidades de ampollas de 0,25 mL de capacidad utilizando una bomba IVEK controlada usando una unidad Digispense. Se congelaron las cavidades de las ampollas en un congelador Air Products CM2000 utilizando nitrógeno líquido como refrigerante y un tiempo de congelación de 3 minutos, luego se mantuvo en un congelador hasta la transferencia a los estantes preenfriados del secador por congelación. En un secador por congelación Lyostar II, se llevó a cabo el secado utilizando un vacío de menos de 500 mTorr. Las formas de dosificación orales sólidas preparadas contenían partículas de naproxeno con los parámetros de tamaño de partícula expuestos en la Tabla 6 a continuación.

40

Tabla 6

Información de la muestra	d50
naproxeno no molido	22 $\mu\text{m}$
después de molienda durante 1,5 horas con gelatina de pescado	187 nm
tableta secada por congelación fabricada utilizando gelatina de pescado	191 nm

5 Como se observa en la tabla 6, la concentración modificada de gelatina de pescado (reducida con relación a los Ejemplos 1A y 1B al 3 %) fue efectiva para estabilizar las nanopartículas durante la nanomolienda y en una forma de dosificación oral sólida secada por congelación.

### Ejemplos comparativos 1A y 1B

10 Se preparó una forma de dosificación oral sólida que comprende al ingrediente activo de naproxeno y al excipiente gelatina de bovino (grado de bajo brillo de gelatina ácida de piel suministrada por Gelita - 1A; el grado de bajo brillo de la gelatina ácida de piel suministrada por Weishardt - 1B). Se preparó una solución acuosa de gelatina de bovino al 3% y manitol al 2%; luego se añadió naproxeno a esta solución para formar un compuesto acuoso en suspensión. Se cargó el compuesto acuoso en suspensión en un molino Dyno® con un tamaño de cámara de 600 cc que contenía medio de molienda de circonio. La concentración de naproxeno en la suspensión de la molienda era del 15% en peso. Se llevó a cabo la molienda en una suspensión en recirculación durante 1,5 horas utilizando las condiciones de molienda predeterminadas para este equipo. Se descargó la nanosuspensión a granel resultante del molino, y se dispensaron en forma precisa dosis unitarias de 250 mg en cavidades de ampollas de 0,25 mL de capacidad utilizando una bomba IVEK controlada usando una unidad Digispense. Se congelaron las cavidades de las ampollas en un congelador Air Products CM2000 utilizando nitrógeno líquido como refrigerante y un tiempo de congelación de 3 minutos, luego se mantuvo en un congelador hasta la transferencia a los estantes preenfriados del secador por congelación. En un secador por congelación Lyostar II, se llevó a cabo el secado utilizando un vacío de menos de 500 mTorr. Las formas de dosificación orales sólidas preparadas contenían partículas de naproxeno con los parámetros de tamaño de partícula expuestos en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7

Información de la muestra	d50
naproxeno no molido	22 $\mu\text{m}$
Ejemplo comparativo 1A	
después de molienda durante 1,5 horas	177 nm
tableta secada por congelación fabricada utilizando gelatina de bovino	21 $\mu\text{m}$
Ejemplo comparativo 1B	
después de molienda durante 1,5 horas	193 nm
tableta secada por congelación fabricada utilizando gelatina de bovino	13 $\mu\text{m}$

25 Como se observa en la tabla 7, la gelatina de bovino permitió la formación de nanopartículas durante la nanomolienda. Sin embargo, ninguna de las dos gelatinas de bovino estabilizaron las nanopartículas en la forma de dosificación oral sólida secada por congelación.

### Ejemplo comparativo 2

Se preparó una forma de dosificación oral sólida que comprende al ingrediente activo indometacina y al excipiente gelatina de bovino (grado de bajo brillo de gelatina ácida de piel suministrada por Gelita). Se preparó una solución acuosa de gelatina de bovino al 3% y manitol al 2%; luego se añadió naproxeno a esta solución para formar un compuesto acuoso en suspensión. Se cargó el compuesto acuoso en suspensión en un molino Dyno® con un tamaño de cámara de 600 cc que contenía medio de molienda de circonio. La concentración de indometacina en la suspensión de la molienda era del 15% en peso. Se llevó a cabo la molienda en una suspensión en recirculación durante 1,5 horas utilizando las condiciones de molienda predeterminadas para este equipo. Se descargó la nanosuspensión a granel resultante del molino, y se dispensaron en forma precisa dosis unitarias de 250 mg en cavidades de ampollas de 0,25 mL de capacidad utilizando una bomba IVEK controlada usando una unidad Digispense. Se congelaron las cavidades de las ampollas en un congelador Air Products CM2000 utilizando nitrógeno líquido como refrigerante y un tiempo de congelación de 3 minutos, luego se mantuvo en un congelador hasta la transferencia a los estantes preenfriados del secador por congelación. En un secador por congelación Lyostar II, se llevó a cabo el secado utilizando un vacío de menos de 500 mTorr. Las formas de dosificación orales sólidas preparadas contenían partículas de naproxeno con los parámetros de tamaño de partícula expuestos en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8

Información de la muestra	d50
indometacina no molida	37 $\mu\text{m}$
después de molienda durante 1,5 horas	159 nm
tableta secada por congelación fabricada utilizando gelatina de bovino	30 $\mu\text{m}$

Como se observa en la tabla 8, la gelatina de bovino permitió la formación de nanopartículas de indometacina durante la nanomolienda. Sin embargo, no se retuvieron las nanopartículas en la forma de dosificación oral sólida secada por congelación con un d50 que se incrementa hasta por encima de una micra.

#### Prueba

Una comparación de los tiempos de desintegración de las formas de dosificación orales sólidas de los presentes ejemplos bajo las condiciones especificadas expuestas en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9

Ejemplo número (y fármaco)	Tiempo de desintegración después de la fabricación	Tiempo de desintegración con el envejecimiento	d50 después de la fabricación	d50 después del envejecimiento
Ejemplo 1A (Naproxeno)	9 segundos	11 segundos*	167 nm	166 nm*
Ejemplo 1B (Naproxeno)	2 segundos	3 segundos**	209 nm	196 nm**
Ejemplo 2 (Indometacina)	8 segundos	10 segundos**	142 nm	161 nm**
Ejemplo 3 (Fenacetina)	2 segundos	no medido	324 nm	no medido
Ejemplo 4 (Fenofibrato)	4 segundos	no medido	167 nm	no medido

Ejemplo número (y fármaco)	Tiempo de desintegración después de la fabricación	Tiempo de desintegración con el envejecimiento	d50 después de la fabricación	d50 después del envejecimiento
Ejemplo 5 (Naproxeno)	6 segundos	7 segundos*	177 nm	173 nm*
Ejemplo 6 (Naproxeno)	5 segundos	no medido	191 nm	no medido
*envejecido durante 3 meses				
** envejecido durante 6 meses				

5 Como se observa en la Tabla 9, se midieron tiempos de desintegración de 11 segundos o menos para las formas de dosificación orales sólidas secadas por congelación, incluyendo prototipos seleccionados que fueron sometidos a envejecimiento durante 3 meses o más bajo condiciones controladas. Se generaron los datos del tiempo de desintegración utilizando un aparato de prueba de desintegración *in vitro* de la USP con 900 mL de agua a 37°C usada como medio de prueba de la desintegración. Se probaron cinco unidades para cada conjunto de datos, y el tiempo de desintegración reportado representa el tiempo en el cual todas las 5 unidades se desintegraron de tal manera que no quedó ninguna masa palpable o sólida.

10 Aquellos prototipos sometidos al experimento de envejecimiento también se volvieron a probar para verificar el tamaño de partícula, y los datos de d50 también son mostrados en la tabla 9. La repetición de los datos del tamaño de partícula confirman que se mantiene el tamaño de nanopartícula después de un almacenamiento prolongado, cuando se midieron.



**REIVINDICACIONES**

1. Un método para preparar una forma de dosificación oral sólida que contiene nanopartículas, comprendiendo el proceso las etapas de:
  - (a) reducir el tamaño de partícula de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo disperso en una solución que contiene gelatina de pescado para formar una nanosuspensión; y
  - (b) secar por congelación la nanosuspensión de la etapa (a) para formar la forma de dosificación oral sólida.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la gelatina de pescado es una gelatina de pescado no hidrolizada, no gelificante, o una combinación de múltiples de gelatinas de pescado no hidrolizadas, no gelificantes.
3. El método de la reivindicación 1, en donde la nanosuspensión comprende además al menos un excipiente farmacéutico.
4. El método de la reivindicación 3, en donde al menos un excipiente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste de agentes de relleno, mejoradores de la estabilidad química, desintegrantes, modificadores de la viscosidad, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, modificadores del pH, y combinaciones de los mismos;
5. El método de la reivindicación 1, en donde al menos un ingrediente farmacéuticamente activo tiene una solubilidad medida de menos de 1 mg/mL.
6. Una forma de dosificación oral sólida, que contiene nanopartículas elaborada por medio de un proceso que comprende las etapas de:
  - (a) reducir el tamaño de partícula de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo disperso en una solución que contiene gelatina de pescado para formar una nanosuspensión; y
  - (b) secar por congelación la nanosuspensión de la etapa (a) para formar la forma de dosificación oral sólida.
7. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 6, en donde la gelatina de pescado es una gelatina de pescado no hidrolizada, no gelificante, o una combinación de múltiples de gelatinas de pescado no hidrolizadas, no gelificantes.
8. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 6, en donde la nanosuspensión comprende además al menos un excipiente farmacéutico.
9. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 8, en donde al menos un excipiente farmacéutico es seleccionado del grupo que consiste de agentes de relleno, mejoradores de la estabilidad química, desintegrantes, modificadores de la viscosidad, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, modificadores del pH, y combinaciones de los mismos.
10. La forma de dosificación oral sólida oral de conformidad de la reivindicación 6, en donde al menos un ingrediente farmacéuticamente activo tiene una solubilidad medida de menos de 1 mg/mL.
11. Una forma de dosificación oral sólida, secada por congelación, que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo en forma de nanopartículas y gelatina de pescado.
12. La forma de dosificación oral sólida, secada por congelación, de la reivindicación 11, en donde la gelatina de pescado es una gelatina de pescado no hidrolizada, no gelificante, o una combinación de múltiples de gelatinas de pescado no hidrolizadas, no gelificantes.
13. La forma de dosificación oral sólida, secada por congelación, de la reivindicación 11, comprende además al menos un excipiente farmacéutico.
14. La forma de dosificación oral sólida, secada por congelación, de la reivindicación 13, en donde al menos un excipiente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste de agentes de relleno, mejoradores de la estabilidad química, desintegrantes, modificadores de la viscosidad, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, modificadores del pH, y combinaciones de los mismos.

15. La forma de dosificación oral sólida, secada por congelación, de la reivindicación 11, en donde al menos un ingrediente farmacéuticamente activo tiene una solubilidad medida de menos de 1 mg/mL.